

(19)

Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11)

EP 1 288 670 A2

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
05.03.2003 Patentblatt 2003/10

(51) Int Cl.7: G01R 33/485, G01R 33/561

(21) Anmeldenummer: 02014970.4

(22) Anmeldetag: 09.07.2002

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR  
IE IT LI LU MC NL PT SE SK TR  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 08.08.2001 DE 10138961

(71) Anmelder: Universitätsklinikum Freiburg  
78106 Freiburg (DE)

(72) Erfinder:  
• Hennig, Jürgen, Prof. Dr.  
79100 Freiburg (DE)  
• Scheffler, Klaus  
4058 Basel (CH)  
• Speck, Oliver  
79110 Freiburg (DE)

(74) Vertreter: KOHLER SCHMID + PARTNER  
Patentanwälte  
Ruppmanstrasse 27  
70565 Stuttgart (DE)

### (54) Ortsaufgelöste Kernspinspektroskopie mittels Steady State Signalen (SSFP)

(57) Ein Verfahren der Magnetresonanz (=NMR) zur orts aufgelösten Messung der Verteilung von NMR-Signalen von Metaboliten (=CSI) mit niedriger Signalintensität, bei welchem auf ein Spinensemble eine Folge von in einem zeitlichen Abstand einer Wiederholzeit TR gegeneinander versetzten Hochfrequenz (=HF)-Impulsen angewendet wird und Magnet-Gradientenfelder geschaltet werden, von denen mindestens eines eine Ortskodierung der angeregten Spins bewirkt, ist dadurch gekennzeichnet, dass die Wiederholzeit TR zwischen den anregenden HF-Impulsen höchstens in der

Größenordnung der transversalen Relaxationszeit  $T_2^*$  der anzuregenden Spins, vorzugsweise bei etwa  $T_2^* / 10$  gewählt wird, und dass die Magnet-Gradientenfelder so gewählt werden, dass ihr Wirkungsintegral über eine Wiederholperiode der zeitlichen Länge TR vollständig balanciert ist, so dass eine NMR-Signalerzeugung nach dem Prinzip der Steady State Free Precession (=SSFP) erfolgt. Mit dieser neuen Methode lassen sich die Vorteile von SSFP-Verfahren auch für spektroskopische Aufnahmen, insbesondere für chemical shift imaging nutzen.

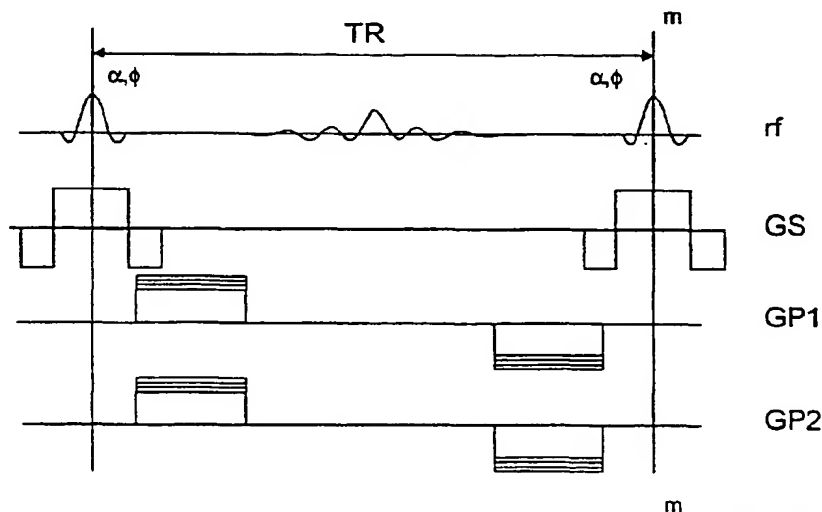


Fig.2a

EP 1 288 670 A2

**Beschreibung**

**[0001]** Die Erfindung betrifft ein Verfahren der Magnetresonanz (=NMR) zur orts aufgelösten Messung der Verteilung von NMR-Signalen von Metaboliten (=CSI) mit niedriger Signalintensität, bei welchem auf ein Spinensemble eine Folge von in einem zeitlichen Abstand einer Wiederholzeit TR gegeneinander versetzten Hochfrequenz (=HF)-Impulsen angewendet wird und Magnet-Gradientenfelder geschaltet werden, von denen mindestens eines eine Ortskodierung der angeregten Spins bewirkt.

**[0002]** Ein solches Verfahren ist beispielsweise bekannt aus der Publikation von T.R. Brown et al. "NMR chemical shift imaging in three dimensions", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 79, 3523-3526 (1982).

**[0003]** Für die Messung der räumlichen Verteilung von Metaboliten wird heute nach dem Stand der Technik allgemein das sogenannte chemical shift imaging (CSI) Verfahren verwendet, welches auf der Aufnahme eines Signals durch Wiederholung einer Anregung mit entsprechenden Anregungspulsen erfolgt, welche zur Wahl eines Teilvolumens entsprechend örtlich selektiv ausgeführt werden können. Die Anregungsschritte werden dabei in einem zeitlichen Abstand TR wiederholt, wobei TR in der Größenordnung der longitudinalen Relaxationszeit T<sub>1</sub> der beobachteten Metaboliten liegt, um Signalsättigung zu vermeiden. Die Aufnahme ist hierbei häufig sehr ineffizient, da der Signalzerfall mit der Zerfallskonstante T<sub>2</sub><sup>\*</sup> erfolgt, wobei T<sub>2</sub><sup>\*</sup> durch Magnetfeld-Inhomogenitäten bedingt sehr viel kleiner als TR ist, so dass die eigentliche Nutzzeit der Datenaufnahme gegenüber TR sehr klein ist.

**[0004]** Ein Verfahren zur demgegenüber deutlich besseren Effizienz der Signalaufnahme ist die von Carr 1958 vorgestellte Methode der Steady-State Free Precession (SSFP) (Carr HY, Phys.Rev. 112, 1693 (1958)). Hierbei wird durch Anwendung einer regelmäßigen Abfolge von Hochfrequenzimpulsen eine steady state Magnetisierung erzeugt, welche dann im Zeitintervall zwischen den Pulsen ausgelesen wird. Die Stärke der Magnetisierung hängt dabei von der Resonanzfrequenz der beobachteten Spins ab. In der bevorzugten Implementierung wird die Phase aufeinanderfolgender Pulse alterniert. Für Spins, welche im Zeitintervall TR zwischen zwei Pulsen eine Dephasierung um 180° erleben, wird das Signal dabei minimiert.

**[0005]** Für die MR-Bildgebung (also Messung der Protonendichte) ist dieses sogenannte trueFISP-Verfahren (auch balanced FFE oder FIESTA genannt) bereits etabliert (Oppelt A et al, electromedica 54, 15 (1986)) und wird gerade auf neuen Geräten oft angewandt, da durch die verfügbaren schnellen Gradientensysteme Wiederholzeiten von typischerweise TR<5ms erreicht werden können, die kurz genug sind, um die Bildartefakte zu verhindern, welche durch die Signalauslöschung von Spins entstehen, die durch Feldinhomogenitäten eine Dephasierung erleiden.

**[0006]** So gibt es auch Ansätze, wie das Verhalten der Magnetisierung in der Übergangsphase vom Gleichgewichtszustand in den Steady State optimiert werden soll. Eingeführt ist hier eine Initialisierung mit einem Puls mit halbem Flipwinkel, der der nachfolgenden Sequenz im zeitlichen Abstand von vorzugsweise TR/2 vorangestellt wird (Deimling M, Heid O. Magnetization prepared true FISP imaging. In: Proceedings of the 2nd Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance, San Francisco, 1994. p 495.). Auch neuere Ansätze mit anderen Präparationsphasen sind bekannt.

**[0007]** Für Anwendungen in der Protonen-Bildgebung ist trueFISP daher als Methode zur sehr effizienten Datenaufnahme etabliert. Anwendungen zur lokalisierten Spektroskopie mit SSFP-Methoden und zur Messung der räumlichen Verteilung von Metaboliten wurden dahingegen bisher nicht berichtet, obwohl die geringe Effizienz der Datenaufnahme bei herkömmlichen Verfahren und die damit verbundenen langen Messzeiten das Hauptproblem der in vivo MR Spektroskopie darstellen.

**[0008]** Ursache hierfür ist die Tatsache, dass der SSFP-Signalmechanismus primär und augenscheinlich spektroskopische Information eliminiert, da Spins unabhängig von ihrer Resonanzfrequenz refokussiert werden und daher offenbar ununterscheidbar zum Gesamtsignal beitragen und die in der Spektroskopie erwünschte Unterscheidung von Spins unterschiedlicher chemischer Verschiebung (und damit unterschiedlicher Resonanzfrequenz) verloren geht.

**[0009]** Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es demgegenüber, ein Verfahren der eingangs beschriebenen Art so zu verbessern, dass die oben diskutierten Nachteile vermieden werden können. Insbesondere soll die Erfindung eine neue Methode vorstellen mit dem Ziel, dass die Vorteile von SSFP-Verfahren sich dennoch für spektroskopische Aufnahmen und insbesondere für chemical shift imaging anwenden lassen.

**[0010]** Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe auf wirkungsvolle Art und Weise dadurch gelöst, dass die Wiederholzeit TR zwischen den anregenden HF-Impulsen höchstens in der Größenordnung der transversalen Relaxationszeit T<sub>2</sub><sup>\*</sup> der anzuregenden Spins, vorzugsweise bei etwa T<sub>2</sub><sup>\*</sup> / 10 gewählt wird, und dass die Magnet-Gradientenfelder so gewählt werden, dass ihr Wirkungsintegral über eine Wiederholperiode der zeitlichen Länge TR Null ergibt, so dass eine NMR-Signalerzeugung nach dem Prinzip der Steady State Free Precession (=SSFP) erfolgt.

**[0011]** Eine gegenüber konventionellen CSI-Aufnahmen drastisch reduzierte Wiederholzeit TR sowie die Schaltung von integral vollständig balancierten Gradienten ermöglicht die Beibehaltung der spektroskopischen Informationen der chemical shift auch bei SSFP-Aufnahmen. Dadurch lassen sich die Vorteile von SSFP-Verfahren auch für die Spektroskopie nutzen.

**[0012]** Besonders bevorzugt ist eine Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens, bei der die Wiederholzeit TR

zwischen 1 und 100 ms, vorzugsweise zwischen 5 und 20 ms gewählt wird. Das Optimum in der Wahl der Wiederholzeit TR hängt von den übrigen experimentellen Parametern ab. Die oben genannten Werte gelten insbesondere bei der Anwendung eines homogenen NMR-Magnetfelds B in der Größenordnung von 1-2 Tesla.

[0013] Die Signalaufnahmezeit TAQ wird in der Regel immer etwas kleiner als die Wiederholzeit TR sein. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis pro Zeiteinheit wird besonders groß, wenn die Signalaufnahmezeit TAQ knapp unterhalb TR, vorzugsweise bei  $TAQ \leq 0,95 TR$  gewählt wird.

[0014] Bei einer Weiterbildung dieser Verfahrensvariante wird die Signal-Acquisition immer dann durchgeführt, wenn gerade keine HF-Impulse eingestrahlt werden. Auf diese Weise lässt sich das NMR-Signal im Hinblick auf eine Rauschminimierung optimieren.

[0015] In einer besonders bevorzugten Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens werden HF-Impulse eingestrahlt und zeitlich veränderliche Magnet-Gradientenfelder zur Ortskodierung nach dem Prinzip der orts aufgelösten Fourier Transformationsmethode gewählt. Damit lassen sich aus den aufgenommen NMR-Signalen besonders einfach orts aufgelöste Bilder der Metaboliten rekonstruieren.

[0016] Bei einer weiteren bevorzugten Verfahrensvariante wird durch Schaltung eines Magnet-Gradientenfeldes gleichzeitig mit der Einstrahlung der anregenden HF-Impulse das Anregungsvolumen räumlich eingeschränkt. Dies ermöglicht auf einfache Weise eine gezielte Beschränkung der NMR-Messung auf bestimmte Teile des Messobjekts, wobei Störungen und Rauschanteile außerhalb der interessanten Zone aus den Signalen herausgehalten werden können.

[0017] Eine Weiterbildung dieser Verfahrensvariante zeichnet sich dadurch aus, dass die Richtung und Amplitude des Schichtselektionsgradienten von einem Aufnahmeschritt zum nächsten verändert wird, und damit eine weitere Einschränkung des Messvolumens auf den Bereich, in welchem die SSFP-Bedingung erfüllt ist, erfolgt. Dadurch lässt sich das interessierende Messvolumen in mehreren Dimensionen einschränken, so dass eine gezielte Selektion ganz bestimmter Subvolumina im Messobjekt ermöglicht wird.

[0018] Bei einer weiteren besonders bevorzugten Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die NMR-Aufnahme unter Variation der Messfrequenz mehrfach wiederholt wird, so dass sich über die gemessene Signalintensität als Funktion der Messfrequenz die Signal-Intensitäten mehrerer NMR-Signale unterschiedlicher Resonanzfrequenz in charakteristischer Weise überlagern.

[0019] Alternativ oder ergänzend dazu sieht eine weitere Verfahrensvariante vor, dass die NMR-Aufnahme unter Variation eines Phaseninkrements zwischen aufeinanderfolgenden HF-Impulsen mehrfach wiederholt wird, so dass sich über die gemessene Signal-Intensität als Funktion des Phaseninkrements zwischen aufeinanderfolgenden HF-Impulsen die Signalintensitäten mehrerer NMR-Signale unterschiedlicher Resonanzfrequenz in charakteristischer Weise überlagern.

[0020] Bei beiden Verfahrensvarianten (und auch bei Kombinationen davon) lassen sich dann durch an sich bekannte Rechenverfahren die den einzelnen Resonanzen zugeordneten Signal-Intensitäten bestimmen.

[0021] Bei einer weiteren vorteilhaften Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens werden HF-Impulse mit alternierendem Flipwinkel  $\alpha$  bzw. Phaseninkremente von  $180^\circ$  gewählt. Damit lässt sich in der Regel die höchstmögliche Signal-Intensität erreichen.

[0022] Vorteilhaft ist auch eine Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens, bei der HF-Impulse mit einem solchen Flipwinkel  $\alpha$  gewählt werden, dass  $\cos \alpha = (T1/T2 - 1)/(T1/T2 + 1)$ , wobei T1 die longitudinale Relaxationszeit und T2 die transversale Relaxationszeit ohne Berücksichtigung von Suszeptibilitätseffekten bedeuten. Bei Metaboliten, bei denen T1 und T2 bekannt sind, kann damit das NMR-Signal maximiert werden.

[0023] Weitere Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der Beschreibung und der Zeichnung. Ebenso können die vorstehend genannten und die noch weiter aufgeführten Merkmale erfindungsgemäß jeweils einzeln für sich oder zu mehreren in beliebigen Kombinationen Verwendung finden. Die gezeigten und beschriebenen Ausführungsformen sind nicht als abschließende Aufzählung zu verstehen, sondern haben vielmehr beispielhaften Charakter für die Schilderung der Erfindung.

[0024] Die Erfindung ist in der Zeichnung dargestellt und wird anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

[0025] Im Einzelnen zeigen die Abbildungen Folgendes:

Fig.1 trueFISP-Verfahren nach dem Stand der Technik: rf kennzeichnet die Hochfrequenzimpulse mit Flipwinkel  $\alpha$  und Phase  $\phi$ , sowie das innerhalb der Akquisitionszeit TAQ aufgenommene Signal, GS, GR und GP kennzeichnen den Schichtselektions-, Lese- und Phasengradienten.

Fig.2 SSFP-Verfahren mit 2D-CSI-Kodierung gemäß der Erfindung:

a) Die Aufnahme erfolgt spektroskopisch und ohne Gradient, eine zweidimensionale Ortskodierung erfolgt durch sukzessive Variation von GP1 und GP2 in jeweils orthogonaler Richtung.

b) trueFISP-Verfahren mit 3D-CSI-Kodierung: Die Aufnahme erfolgt spektroskopisch und ohne Gradient, eine

drei-dimensionale Ortskodierung erfolgt durch sukzessive Variation von GP1, GP2 und GP3 in jeweils orthogonaler Richtung.

Fig.3 SSFP-Verfahren zur Selektion eines Teilvolumens mittels Schichtselektionsgradient gemäß der Erfindung. Bei Fig.3a) werden in sukzessiven Aufnahmen zwei orthogonale Schichten variiert, in Fig.3b) erfolgt eine weitere Eingrenzung durch Variation der Schichtselektionsgradienten in allen 3 Raumrichtungen.

Fig.4 Vergleich der Aufnahme mit SSFP und konventioneller Aufnahme für  $T_1 = 4s$ ,  $T_2 = 500ms$ ,  $T_2^* = 50ms$ ,  $TR = 5s$ ,  $TAQ$  für die konventionelle Aufnahme  $= 60ms$  (entspricht maximalem Signal zu Rausch). Das FID-Signal  $I_{fid}$  ist durch den dicken durchgezogenen exponentiellen Signalzerfall gekennzeichnet, die SSFP-Amplitude  $I_{tr}$  entspricht der dicken gestrichelten Linie. Die Parameter entsprechen der Messung von Phosphokreatin in der in vivo  $^{31}P$ -Spektroskopie. Das Effizienzverhältnis  $E_{tr}/E_{fid}$  berechnet sich zu 14:1, mit  $f = TAQ/TR = 0.7$  für die SSFP-Akquisition ist  $E_{tr}/E_{fid} \sim 10$ . Die schraffierte Fläche gibt die Aufnahmedauer des FID wieder, bei längerem  $TAQ$  sinkt das S/N.  $A_{fid}(TAQ)$  ist der Mittelwert der FID-Amplitude über  $TAQ$ .

Fig.5 Aufnahme mit Parametern wie in Fig.4, jedoch mit  $TR = 2.5s$ . Durch die kurze Wiederholzeit wird zwar die Signalamplitude  $I_{fid}$  reduziert, die Effizienz der FID-Aufnahme wird dennoch durch die doppelte Zahl der FIDs pro Zeiteinheit gesteigert.  $E_{tr}/E_{fid}$  beträgt  $\sim 8$  bei  $f = 1$ .

Fig.6 Betrag der Signalintensität  $Abs(I_{tr})$  der SSFP-Sequenz als Funktion der off-Resonanzfrequenz  $\Omega$  für Flipwinkel  $\alpha = 30^\circ$  (oben),  $60^\circ$  (Mitte) und  $90^\circ$  (unten) für unterschiedliche Verhältnisse von  $T_2/T_1$  und bei Aufnahme mit alternierender Pulsphase. Man sieht, dass die Form von  $I_{tr}(\Omega)$  nur wenig vom  $T_2/T_1$ -Verhältnis abhängt.

Fig.7 Spektrale Auflösung der SSFP-CSI-Aufnahme: Die spektrale Auflösung ist durch  $1/TAQ$  bestimmt, das Raster der Spektrenaufnahme ist durch dicke Punkte markiert. Die jeweils gemessenen Signalintensitäten werden durch die Abhängigkeit von der Resonanzfrequenz bestimmt, d.h. die Signalintensitäten sind entsprechend moduliert. Im Gegensatz zu Fig.6 ist die Modulationsfunktion selbst und nicht ihr Betrag dargestellt, um die periodische Inversion der Signale aufzuzeigen.

Fig.8 Aufnahme der Signale zweier Metaboliten A und B mit den Resonanzfrequenzen  $\Omega_A$  und  $\Omega_B$ . Die Aufnahme kann so durchgeführt werden, dass das Signal jeweils eines Metaboliten gleich 0 wird.

[0026] Das trueFISP-Verfahren für Protonenbildgebung entsprechend dem Stand der Technik ist in Fig.1 gezeigt. Die Hochfrequenzimpulse mit Flipwinkel  $\alpha$  und Phase  $\phi$  sind zur Aufnahme als Schichtselektionspulse in Verbindung mit dem Lesegradient GS als selektive Pulse ausgelegt, die Phasen  $\phi$  aufeinanderfolgender Pulse unterscheiden sich vorzugsweise um  $180^\circ$ , z.B.  $\phi_u$  (ungerade Aufnahmeperiode)  $= 0^\circ$  und  $\phi_g$  (gerade Aufnahmeperiode)  $= 180^\circ$ .

[0027] Zur Anwendung des trueFISP-Verfahrens für die Aufnahme als 1-, 2- oder 3-dimensionales chemical shift imaging (CSI)-Verfahren wird die Aufnahme ohne Lesegradient durchgeführt und eine Ortskodierung durch Phasengradienten in 1-, 2- oder 3 Raumrichtungen ersetzt. Der Anregungspuls kann dabei entweder durch Anlegen eines entsprechenden Gradienten während des Pulses schichtselektiv erfolgen (Für den Fall einer 2D-CSI Kodierung in Fig. 2a gezeigt), bei 3D-CSI Kodierung (Fig.2b) kann die Schichtselektion auch entfallen.

[0028] Eine weitere Einschränkung des Volumens, innerhalb dessen die oben genannte Bedingung zur Erzeugung eines steady state-Signals durch alternierende Pulsphasen in aufeinanderfolgenden Pulsen innerhalb eines quader- oder zylinderförmigen Teilvolumens erreicht wird, ist dann gegeben, wenn die Schichtselektion in aufeinander folgenden Pulsen variiert wird (Fig.3a).

[0029] Im einfachsten Fall werden aufeinander folgende Pulse mit alternierender Phase auf jeweils orthogonale Schichten angewendet. Die SSFP-Bedingung ist dann nur für die Spins im Schnittvolumen der beiden Schichten erfüllt. Formal entspricht diese Alternierung der Schichtebene einer Aufnahme mit einer Rotation der Schichtebene von einer Anregung zur nächsten um  $\Delta\Phi_s = 90^\circ$ . Durch Wahl anderer Werte für  $\Delta\Phi_s$  entsprechend einer langsameren Rotation der Schichtebene können entsprechend anders geformte zylindrische Anregungsvolumina selektiert werden. Für  $GS_1^2 + GS_2^2 = 1$  ist die Dicke der ausgewählten Schicht immer identisch und das ausgewählte Volumen wird isotrop in Richtung von  $GS_1$  und  $GS_2$ .

[0030] Schließlich lässt sich auch (Fig.3b) ein würfel- oder kugelförmiges Volumen durch Anlegen von variablen Schichtselektionsgradienten in allen drei Raumrichtungen anlegen. Mit  $GS_1^2 + GS_2^2 + GS_3^2 = 1$  wird so ein kugelförmiges Volumen selektiert. Vorteilhaft hierbei ist es, wenn die Länge eines Aufnahmezyklus unter unterschiedlichen Gradienten geradzahlig ist, da sich dann die Bedingung der Phasenalternierung im Zielgebiet am einfachsten realisieren lässt.

[0031] Die Position des nach einem der beschriebenen Schritte definierten Volumens lässt sich schließlich über

entsprechende Wahl der Frequenz der Anregungspulse beliebig im Raum positionieren. Die unterschiedlichen Möglichkeiten der Definition des Erfassungsvolumens durch die Schichtselektion lässt sich in beliebiger Weise mit der Art der Ortskodierung entsprechend den Figuren 2a und 2b kombinieren, um innerhalb der selektierten Teilvolumina eine örtliche Auflösung zu erzielen.

**[0032]** Die Akquisitionszeit TAQ ist kleiner als TR. TR wird im allgemeinen kurz gewählt (im Bereich einiger ms), um suszeptibilitätsbedingte Phaseneffekte, welche die SSFP-Bedingung stören, zu minimieren. Bei n1 Datenpunkten, welche innerhalb TAQ aufgenommen werden, wird die Aufnahmebandbreite BW = n1 /TAQ dementsprechend groß. Zur Kodierung eines 2-dimensionalen Bildes mit np1 Phasenkodierschritten in Richtung GP1 und np2=n1 Schritten in Richtung GP2 sind dann np1 x np2 Aufnahmeschritte nötig entsprechend einer Gesamtaufnahmezeit Tges von np1 x np2 x TR.

**[0033]** Betrachtet man das Signal-zu-Rausch Verhältnis pro Zeiteinheit einer Aufnahme mit konventionellem trueFISP mit Auslesen durch einen Lesegradienten entsprechend Fig.1 und einer CSI-Phasenkodierung (Fig.2a), so sind diese nach den Grundtheoremen der Signaltheorie zunächst identisch:

**[0034]** Bei der konventionellen Aufnahme mit n1 Punkten werden np2 Aufnahmen wiederholt, um dieselbe Messzeit von np1 x np2 x TR der Aufnahme mit CSI-Kodierung entsprechend Fig.1b zu erreichen. Entsprechend BW = n1 /TAQ ist das Signal-zu-Rausch Verhältnis gegenüber der CSI-Aufnahme damit pro Aufnahmeschritt um einen Faktor  $\sqrt{n1}$  erniedrigt, bei n1-facher Mittelung wird dieser Faktor gerade wieder kompensiert.

**[0035]** Ein Vorteil der CSI-Kodierung ergibt sich jedoch dann, wenn die durch TAQ bestimmte Bandbreite pro Pixel  $dwp=1/TAQ$  größer ist als die Linienbreite der beobachteten Resonanzen. Bei typischen Werten für TAQ im Bereich weniger ms liegt die Bandbreite pro Pixel im Bereich von mehreren hundert Hz gegenüber einer im wesentlichen durch Magnetfeld-Inhomogenitäten bestimmten Linienbreite von 5-10 Hz. Die Linie wird bei Ortskodierung mit einem Lesegradienten (Fig.1) daher quasi über das gesamte Pixel verschmiert.

**[0036]** Bei Aufnahme mittels Phasenkodierung (Fig.2a) wird dagegen die Signal-Intensität durch die spektrale Auflösung auf die Resonanzfrequenz fokussiert und damit alle Rauschbeiträge außerhalb des Resonanzsignals separiert, was zu einer deutlichen Verbesserung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses führt.

**[0037]** Ein weiterer Vorteil der spektralen Aufnahme ergibt sich aus der Signal-Intensität als Funktion der off-Resonanz Frequenz. Auf Grund der endlichen Länge der Pulse und Phasenkodiergradienten ist  $TAQ=f \cdot TR$  mit  $f < 1$ . Die spektrale Auflösung SW der Datenaufnahme ergibt sich nach dem Nyquist-Theorem für komplexe Signale zu  $SW = 1/TAQ$ . Dementsprechend lassen sich Signale, deren Resonanzfrequenz sich um  $1/TAQ$  unterscheidet, getrennt aufnehmen und ihre Verteilung so separat bestimmen.

**[0038]** In der in den Figuren 2a und 2b gezeigten Weise kann das Verfahren bereits als CSI-Methode zur Messung der Gesamtintensität sämtlicher Signale der beobachteten Spinspezies angewendet werden. Für die konventionelle Protonenbildgebung basierend auf den dominanten Signalanteilen von Wasser und Fett ist dies im allgemeinen nicht sinnvoll, da für hochaufgelöste Bilder etwa mit einer Matrixgröße 128 x 128 selbst bei TR=2-4 ms die Gesamtaufnahmezeit Tges in den Bereich einer Minute kommt und ein konventionelles trueFISP-Experiment in n1-fach schnellerer Aufnahme bereits ein hinreichendes Signal-zu-Rausch Verhältnisses liefert.

**[0039]** Für CSI-Anwendungen zur Beobachtung von Metabolitensignalen und insbesondere von Signalen anderer Kerne hingegen lässt sich die CSI-Aufnahme nutzbringend einsetzen. Eine bevorzugte Anwendung dabei ist etwa die Anwendung in der Phosphorspektroskopie, welche in der in vivo-Anwendung vor allem zur Untersuchung des Energiestoffwechsels sowie des Phosphorester-Metabolismus angewendet wird. Von den im in vivo-Spektrum beobachteten Resonanzen sind insbesondere die Signale von Phosphomonoestern sowie das Phosphokreatin für die Beobachtung mit SSFP geeignet, da sie ein relativ günstiges T2/T1-Verhältnis aufweisen.

**[0040]** Im folgenden soll die Effizienz der Datenaufnahme gegenüber konventioneller Aufnahme mittels CSI mit langem TR verglichen werden:

Für den Fall, dass T2\*-Effekte vernachlässigt werden können und für  $TR < T1, T2$ , ist die Signalintensität I<sub>tf</sub> einer SSFP-Aufnahme für on-resonance Spins gegeben durch

$$I_{tf} = I_0 \cdot \sin(\alpha) / (1 + T_2/T_1 + \cos(\alpha) \cdot (1 - T_2/T_1)) \quad [1]$$

**[0041]** Wobei I<sub>0</sub> das durch die Spindichte gegebene Gleichgewichtssignal wiedergibt, α ist der Flipwinkel der Pulse. Aus Gl.[1] folgt, dass I vor allem für große Werte von T<sub>2</sub>/T<sub>1</sub> groß wird, auf Grund von T<sub>2</sub> < T<sub>1</sub> wird der Maximalwert für I bei T<sub>2</sub>=T<sub>1</sub> erreicht.

**[0042]** Die Aufnahme mittels SSFP-CSI stellt daher eine Möglichkeit zur räumlich aufgelösten selektiven spektroskopischen Beobachtung von schmalen Resonanzen (=relativ langes T<sub>2</sub>) dar.

**[0043]** Zum Vergleich der Effizienz der Aufnahme mit konventioneller spektroskopischer Aufnahmetechnik muss die durch Gleichung [1] gegebene Intensität in Bezug gesetzt werden zur Intensität bei mehrfacher Wiederholung der Aufnahme eines freien Induktionszerfalls (FID), wie er in der Spektroskopie Anwendung findet. Bei einer Wiederholzeit

TR und einer Zerfallszeit T2\* ist die Intensität Ifid gegeben durch

$$Ifid = I_{ss} \exp(-t/T2^*) \quad [2]$$

I<sub>ss</sub> ist dabei die steady state Intensität entsprechend

$$I_{ss} = I_0 (1 - \exp(-TR/T1)) \quad [3]$$

[0044] Die Signalamplitude Ass ergibt sich durch Integration über Ifid über die Aufnahmezeit TAQ aus den Gleichungen [2] und [3]:

$$Ass = I_0 T2^* (1 - \exp(-TR/T1)) (1 - \exp(-TAQ/T2^*)) \quad [4]$$

[0045] Das Signal-zu-Rausch Verhältnis berechnet sich dann zu

$$Sfid = Ass / \sqrt{TAQ} \quad [5]$$

[0046] Sfid nimmt mit steigendem TAQ zunächst zu, bei langem TAQ jedoch wieder ab, da dann das mit T2\* zerfallende Signal gegenüber dem konstanten Rauschen klein wird. Es lässt sich zeigen, dass die maximale mittlere Signalamplitude etwa 57% von I<sub>ss</sub> beträgt. Gemittelt über die gesamte Aufnahmezeit ergibt sich aus [2]-[5] eine mittlere Signalausbeute Efid der Aufnahme von

$$Efid = Sfid \cdot TAQ / TR = I_0 T2^* (1 - \exp(-TR/T1)) (1 - \exp(-TAQ/T2^*)) \sqrt{TAQ} / TR \quad [6]$$

[0047] Wählt man die Akquisitionszeit der SSFP-Aufnahme so kurz, dass T2\*-Effekte vernachlässigt werden können, so ergibt sich die entsprechende Signalausbeute des trueFISP-Signals bei Akquisition über dieselbe Zeit TR entsprechend Gleichung [1] zu

$$Etf = f Iff \sqrt{TR} = f I_0 \sin(\alpha) / (1 + T2/T1 + \cos(\alpha) \cdot (1 - T2/T1)) \sqrt{TR} \quad [7]$$

[0048] f ist dabei ein Faktor, welcher angibt, welcher Anteil der gesamten Messzeit bei der trueFISP-Aufnahme für die Datenakquisition verwendet wird. Für sehr kurze Pulsabstände wird f ~ 0.5, da dann die Dauer der Pulse und der Phasenkodiergradienten zu TAQ vergleichbar wird. Für längere Intervalle wird f ~ 1.

[0049] Ein Vergleich von Gleichung [6] und Gleichung [7] zeigt, dass die beiden Verfahren in sehr unterschiedlicher Weise von den physikalischen Parametern T1, T2 und T2\* abhängen. So zeigt Fig.4, dass für Aufnahmeparameter, wie sie für Metabolitenspektroskopie typisch sind, die Signalausbeute der trueFISP-Aufnahme mehr als 10 mal größer ist als bei konventioneller Spektrenakquisition! Dies entspricht einer Reduktion der Messzeit um mehr als einen Faktor 100 zur Erzielung desselben Signal-zu-Rausch Verhältnisses.

[0050] Eine Verschiebung der Effizienz findet dann statt, wenn das T1 des untersuchten Metaboliten kurz ist und entsprechende kurze Wiederholzeiten zur Datenaufnahme gewählt werden (siehe Fig.5). Bei Verwendung sehr kurzer Wiederholzeiten in der konventionellen Aufnahmetechnik wird die Signalausbeute Efid zwar erhöht, allerdings begünstigen diese Parameter vor allem die Signale von Spins mit kurzem T1, was in der Metaboliten-Spektroskopie für Moleküle mittlerer Größe (~ 1000-10000 atomare Einheiten) gilt, welche unspezifischen Substanzen zugeordnet werden und deren Messung häufig unerwünscht ist. TrueFISP bewirkt daher eine hohe Signalausbeute vor allem für Signale mit schmalen Linien.

[0051] Die Aufnahme mit trueFISP erbringt daher gegenüber der konventionellen Aufnahme vor allem für Metabolite mit relativ langem T2 (=scharfe Linien) einen erheblichen Signalgewinn gegenüber konventioneller Spektroskopie. Aus den Gleichungen [6] und [7] wird deutlich, dass trueFISP besonders vorteilhaft ist, wenn T2\* < T2, also zur Beobachtung der Signale kleiner Metaboliten mit langem T2.

[0052] Die bevorzugte Anwendung bezieht sich daher auf die Beobachtung von Signalen mit T2 > T2\*, d.h. die Linienbreite ist durch Magnetfeld-Inhomogenitäten und Suszeptibilitätseffekte bestimmt und nicht durch T2. Zudem muss festgehalten werden, dass die obige Berechnung T2\*-Effekte über die Akquisitionszeit der SSFP-Aufnahme vernach-

lässigt, d.h.  $TAQ < T_2^*$ .

[0053] Die Unterscheidung unterschiedlicher Metabolite gelingt entsprechend dem Prinzip des chemical shift imaging über die Fourier Transformation des aufgenommenen steady state Signals. Entsprechend dem Nyquist Theorem ist dabei die spektrale Auflösung  $\Delta\omega = 1/TAQ$ , die Bandbreite der Aufnahme ergibt sich zu  $n_1 \cdot \Delta\omega$ . Im praktisch nicht realisierbaren Grenzfall, wenn die Dauer der Hochfrequenzpulse sowie der Phasenkodiergradienten vernachlässigt wird, wird  $TAQ_{max} = TR$  und damit  $\Delta\omega_{max} = 1/TR$ . Im Gegensatz zu konventioneller Aufnahme muss berücksichtigt werden, dass die Signalamplitude entsprechend der in Fig.6 gezeigten Abhängigkeit von  $\Omega$  moduliert ist. Für  $TAQ < TR$  ergibt sich das in Fig.7 gezeigte Abbildungsraster. Zur Optimierung des S/N wird die SSFP-Aufnahme typischerweise mit einer Wiederholzeit im Bereich von 1-50 ms durchgeführt,  $\Delta\omega$  liegt damit im Bereich von ca. 20-1000 Hz. Dies macht deutlich, dass SSFP-CSI gegenüber herkömmlichem CSI eine deutlich schlechtere spektrale Auflösung hat.

[0054] Eine Verbesserung der spektralen Auflösung ist jedoch über die Abhängigkeit der Signalintensität von der off-Resonanz Frequenz möglich. Wird die Aufnahme mit unterschiedlicher Aufnahme Frequenz wiederholt, so entspricht dies einer Verschiebung des in Fig.7 gezeigten Aufnahmerrasters gegenüber der SSFP-Modulation.

[0055] Dabei kann eine Änderung der jeweiligen Trägerfrequenz um  $\Delta\Omega$  ohne weiteres in ein Phaseninkrement der Phase aufeinanderfolgender Pulse umgerechnet werden. So ist eine Aufnahme mit einer gegenüber der Resonanzfrequenz um  $\Delta\Omega$  verschobenen Frequenz bei identischer Pulsphase im Signalverhalten identisch zu einer Aufnahme on-Resonanz ( $\Delta\Omega = 0$ ), aber mit einem linearen Phaseninkrement  $\Delta\Phi$  (in Radian) entsprechend

$$\Delta\Phi = 2\pi TR/\Delta\Omega \quad [9]$$

[0056] Wie in Fig.6 gezeigt, ergibt sich insbesondere für eine off-Resonanz Frequenz

$$\Omega_0 = 1/(2TR) \quad [10]$$

bei alternierender Pulsphase eine Signalauslöschung. Dies entspricht  $\Omega = 0$  (=on-Resonanz) bei konstanter Pulsphase. Dementsprechend lässt sich dann die Lage der Resonanzfrequenzen über die Signalmodulation als Funktion der Aufnahme Frequenz (oder des Phaseninkrements) bestimmen.

[0057] Durch Aufnahme auf selektierten Messfrequenzen, welche interessierenden Signalen entsprechen oder auch durch sukzessive Aufnahme über einen interessierenden Bereich von Messfrequenzen können so die Intensitäten der jeweiligen Einzelsignale bestimmt werden.

[0058] Zur Aufnahme von chemical shift selektiven Bildern der Verteilung von Metaboliten mit bekannter Resonanzfrequenz, kann dann in einer bevorzugten Implementierung die Aufnahme so erfolgen, dass die Aufnahme in mehreren Aufnahmeschritten so erfolgt, dass in jeder Einzelaufnahme jeweils ein Signal unterdrückt oder minimiert wird (Fig.8). Die gemessene Signalintensität spiegelt dann die Summe der Intensitäten der jeweils anderen Signale innerhalb des Auflösungsbereichs wieder.

[0059] Ist die Zahl und genaue Lage der Linien des zu beobachteten Spektrums nicht bekannt, so wird die Aufnahme so durchgeführt, dass durch entsprechende Wahl der Aufnahmebedingungen die Signalintensität als Funktion von  $\Omega$  gemessen wird. Lage, Intensität und Anzahl der Einzellinien des Spektrums ist dann über entsprechende Algorithmen als lineare Superposition von jeweils einzelnen Signalverläufen berechenbar.

[0060] Die Signalbeiträge einzelner Resonanzen lässt sich dann durch Lösung des sich ergebenden Gleichungssystems entsprechend der Superposition der Beiträge der einzelnen Signale nach einem der gängigen Verfahren zur Lösung linearer Gleichungssysteme (Regression, Marquardt-Algorithmus etc.) ermitteln.

[0061] Schließlich lassen sich Signale unerwünschter Resonanzen (z.B. Fett- und/oder Wassersignale bei Protonen-CSI) nach dem Stand der Technik dadurch unterdrücken, dass die Aufnahme zum einen so erfolgt, dass die Modulationsfunktion entsprechend Fig.7 für diese Signale am Nulldurchgang ist. Zudem können während der Sequenz entsprechende Hochfrequenzpulse zur zusätzlichen Unterdrückung dieser Signale angewendet werden.

## Patentansprüche

1. Verfahren der Magnetresonanz (=NMR) zur orts aufgelösten Messung der Verteilung von NMR-Signalen von Metaboliten (=CSI) mit niedriger Signalintensität, bei welchem auf ein Spinensemble eine Folge von in einem zeitlichen Abstand einer Wiederholzeit TR gegeneinander versetzten Hochfrequenz (=HF)-Impulsen angewendet wird und Magnet-Gradientenfelder geschaltet werden, von denen mindestens eines eine Ortskodierung der angeregten Spins bewirkt, dadurch gekennzeichnet,

dass die Wiederholzeit TR zwischen den anregenden HF-Impulsen höchstens in der Größenordnung der transversalen Relaxationszeit  $T2^*$  der anzuregenden Spins, vorzugsweise bei etwa  $T2^*/10$  gewählt wird, und dass die Magnet-Gradientenfelder so gewählt werden, dass ihr Wirkungsintegral über eine Wiederholperiode der zeitlichen Länge TR Null ergibt, so dass eine NMR-Signalerzeugung nach dem Prinzip der Steady State Free Precession (=SSFP) erfolgt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Wiederholzeit TR zwischen 1 und 100 ms, vorzugsweise zwischen 5 und 20 ms gewählt wird.
3. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Signalaufnahmezeit  $TAQ \leq TR$  gewählt wird, vorzugsweise  $TAQ \leq 0,95 TR$ .
4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** eine NMR-Signal-Akquisition immer dann durchgeführt wird, wenn keine HF-Impulse eingestrahlt werden.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** HF-Impulse und zeitlich veränderliche Magnet-Gradientenfelder zur Ortskodierung nach dem Prinzip der orts aufgelösten Fourier Transformationsmethode gewählt werden.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** durch Schaltung eines Magnet-Gradientenfeldes gleichzeitig mit der Einstrahlung der anregenden HF-Impulse das Anregungsvolumen räumlich eingeschränkt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Richtung und Amplitude des Schichtselektionsgradienten von einem Aufnahmeschritt zum nächsten verändert wird, und damit eine weitere Einschränkung des Messvolumens auf den Bereich, in welchem die SSFP-Bedingung erfüllt ist, erfolgt.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die NMR-Aufnahme unter Variation der Messfrequenz mehrfach wiederholt wird, so dass sich über die gemessene Signalintensität als Funktion der Messfrequenz die Signalintensitäten mehrerer NMR-Signale unterschiedlicher Resonanzfrequenz in charakteristischer Weise überlagern.
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die NMR-Aufnahme unter Variation eines Phaseninkrements zwischen aufeinanderfolgenden HF-Impulsen mehrfach wiederholt wird, so dass sich über die gemessene Signalintensität als Funktion des Phaseninkrements zwischen aufeinanderfolgenden HF-Impulsen die Signalintensitäten mehrerer NMR-Signale unterschiedlicher Resonanzfrequenz in charakteristischer Weise überlagern.
10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** HF-Impulse mit alternierendem Flipwinkel  $\alpha$  bzw. Phaseninkremente von  $180^\circ$  gewählt werden.
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** HF-Impulse mit einem solchen Flipwinkel  $\alpha$  gewählt werden, dass  $\cos \alpha = (T1/T2 - 1) / (T1/T2 + 1)$ , wobei T1 die longitudinale Relaxationszeit und T2 die transversale Relaxationszeit ohne Berücksichtigung von Suszeptibilitätseffekten bedeuten.



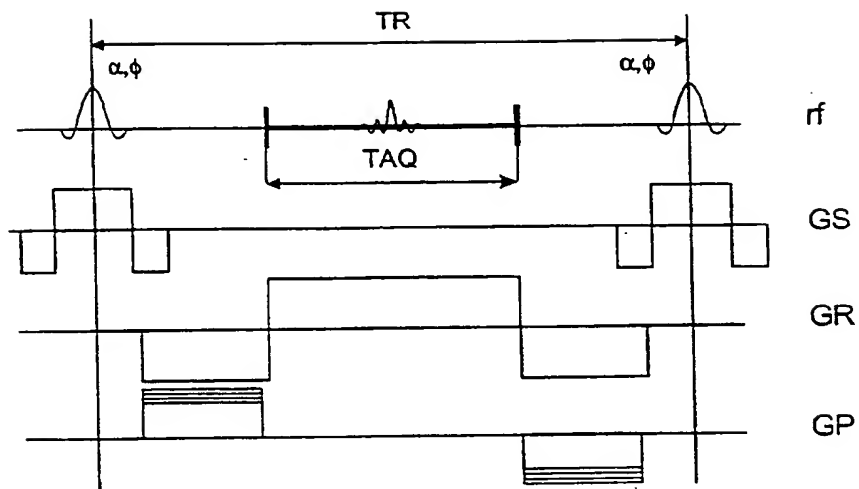


Fig.1

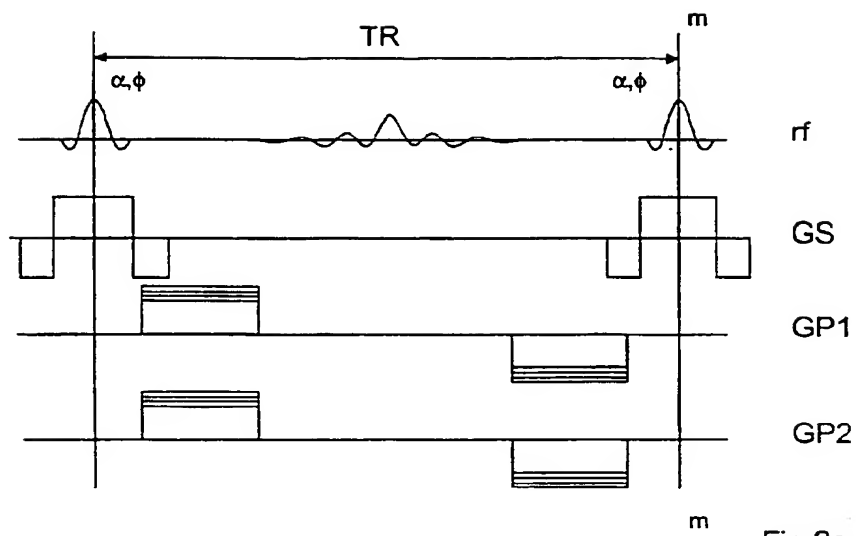


Fig.2a

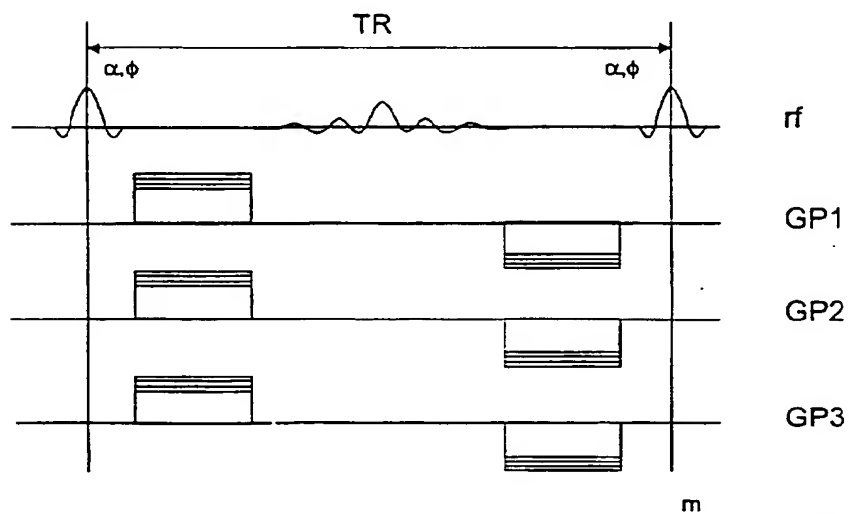


Fig.2b

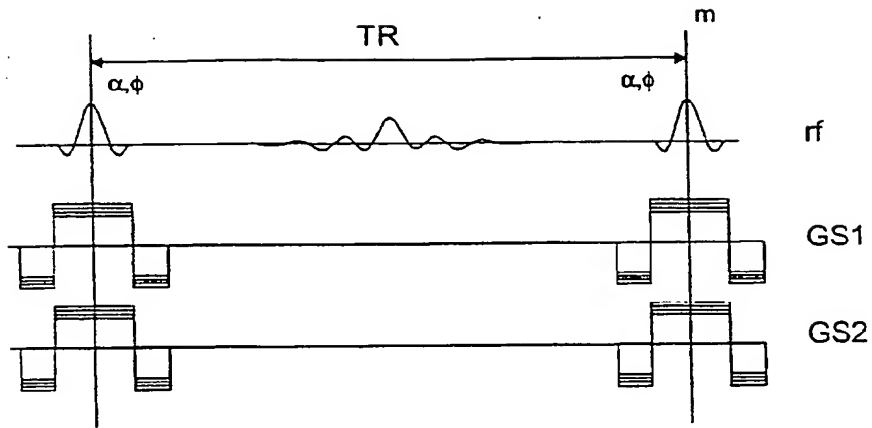


Fig.3a

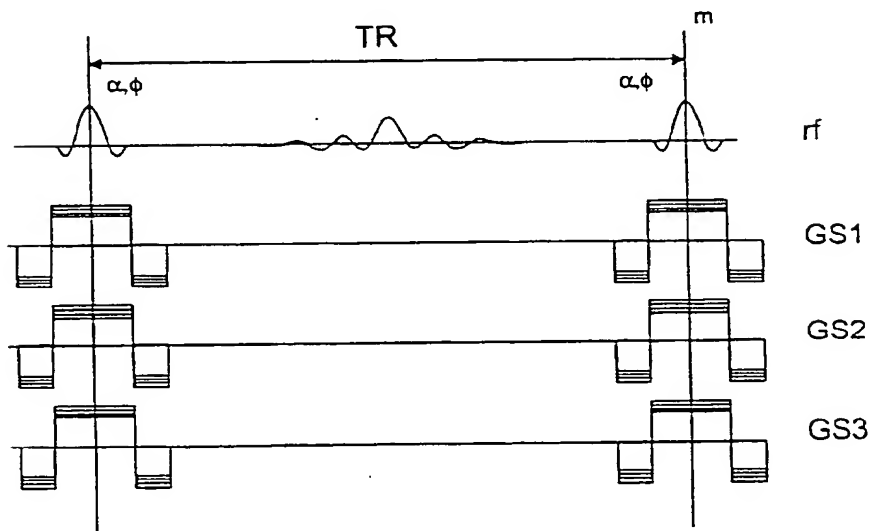


Fig.3b

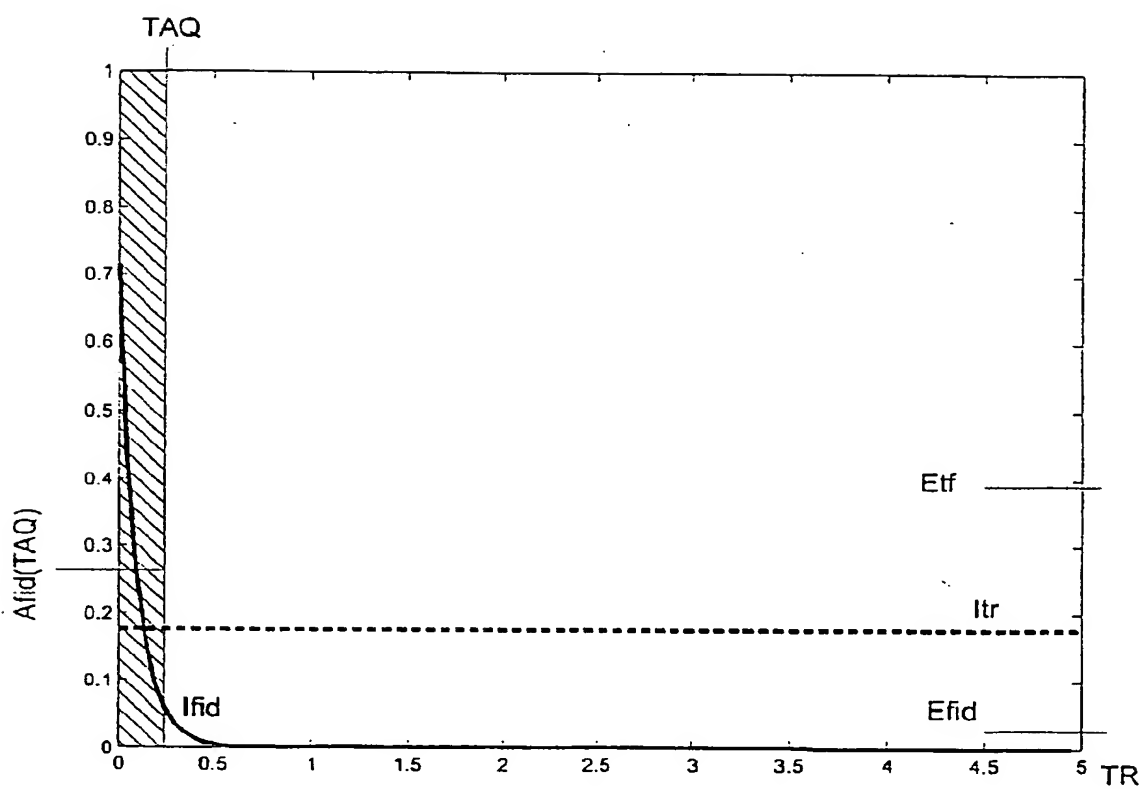


Fig.4

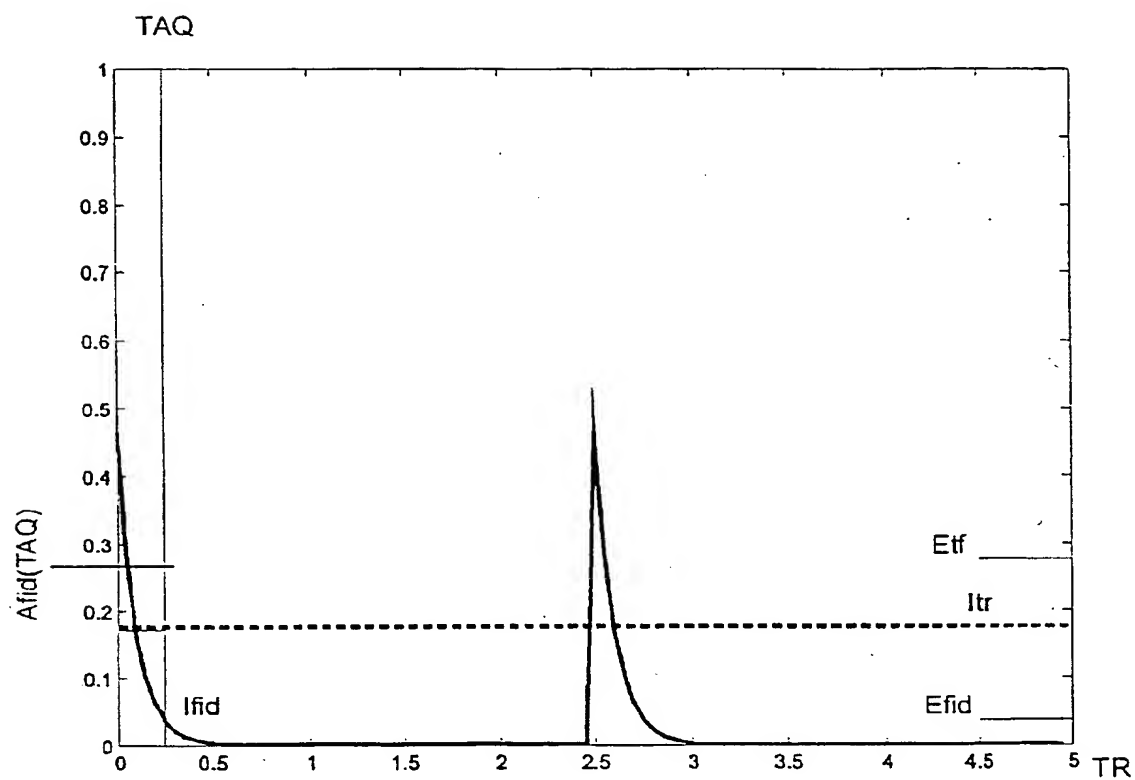


Fig.5

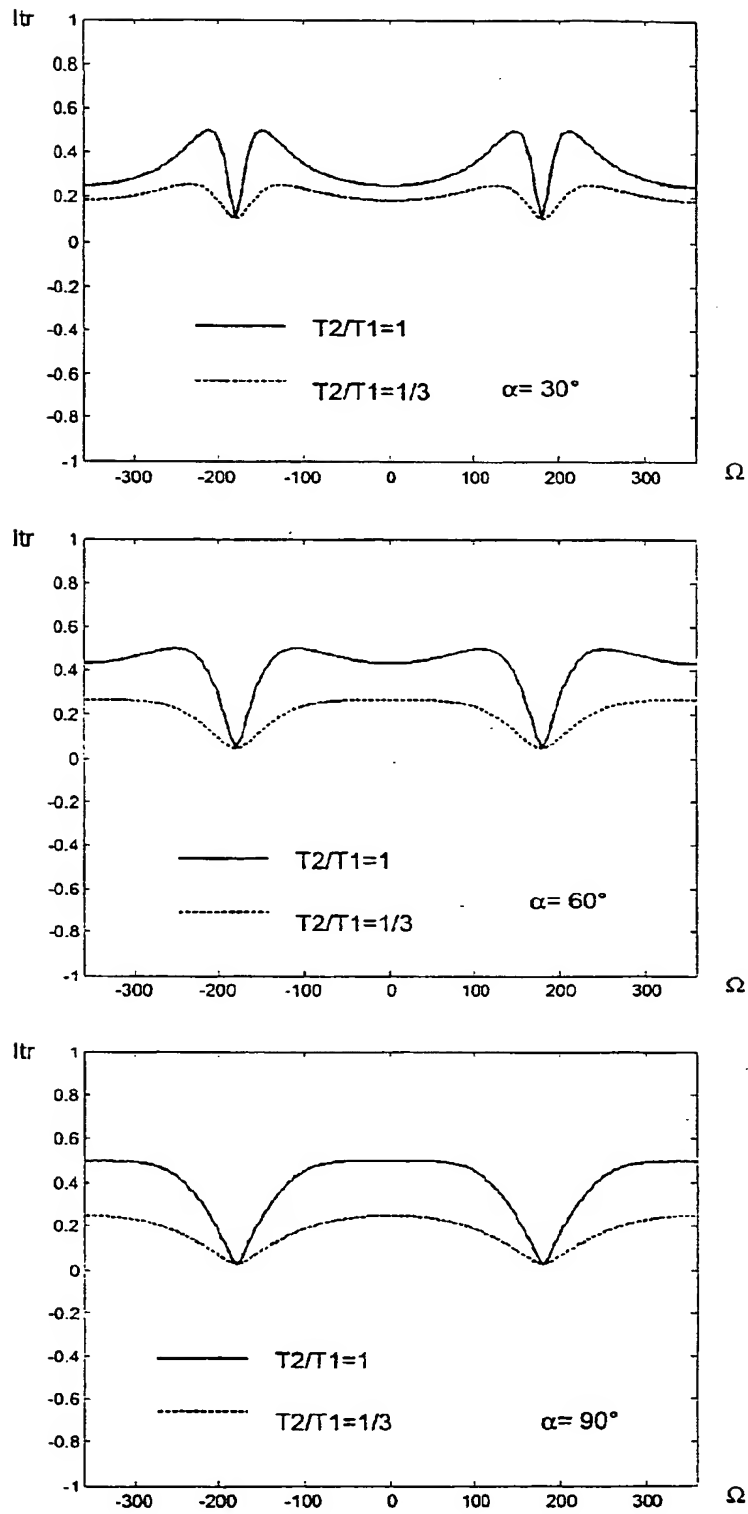


Fig.6

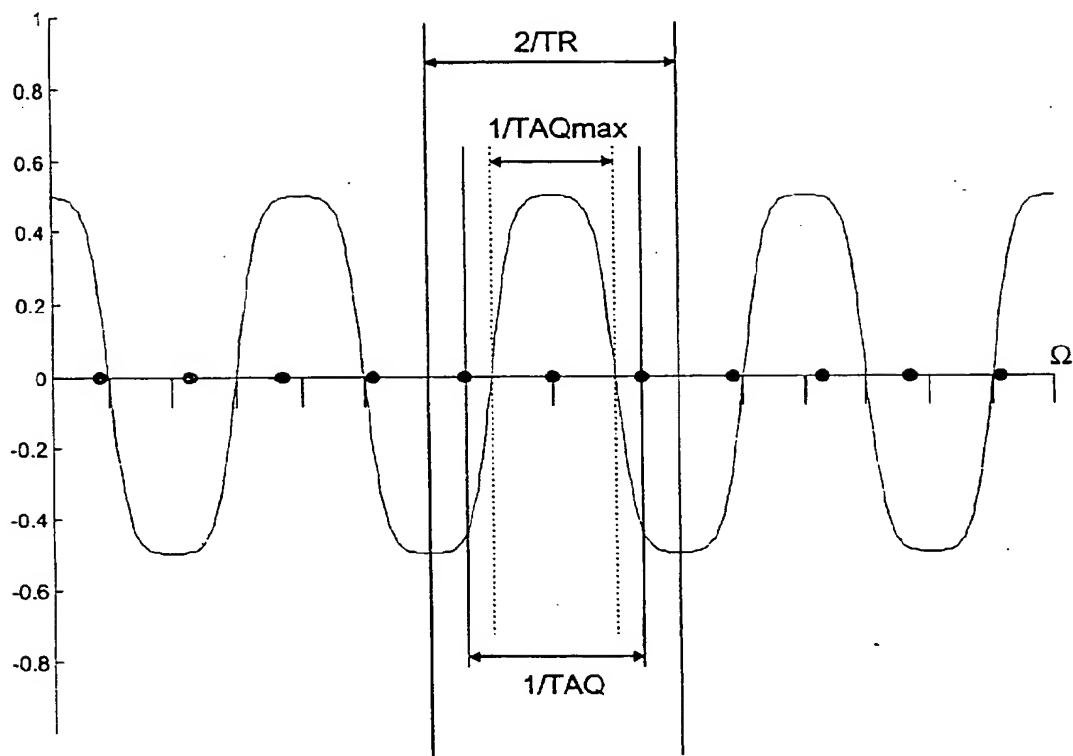


Fig.7

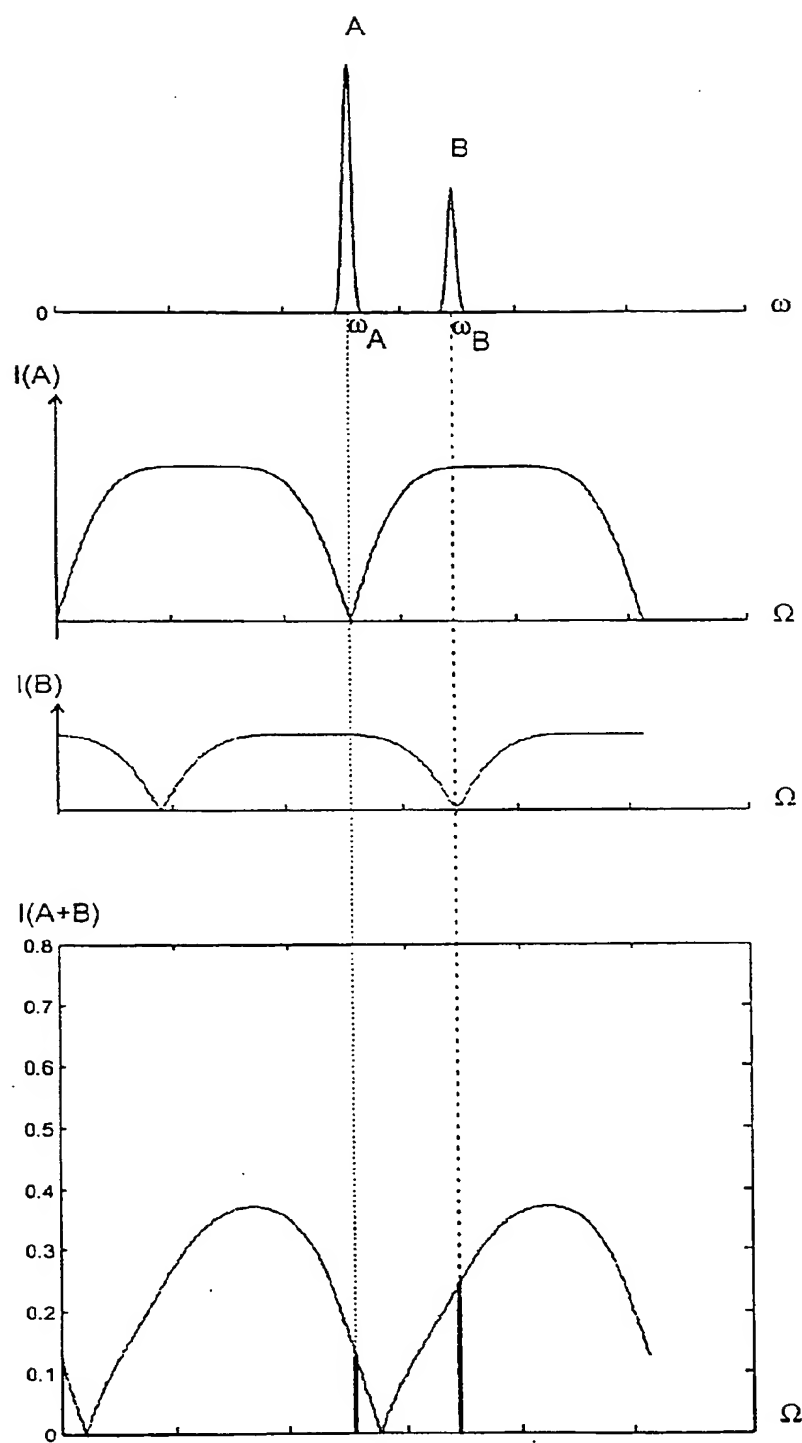


Fig.8